

Манасова Г.С.¹, Зелинский А.А.²

¹ Департамент здравоохранения Одесского городского совета, Одесса, Украина

² Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Manasova G.¹, Zelinsky A.²

¹ Health department of the Odessa City Council, Odessa, Ukraine

² Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Дефицит витамина D как предиктор реализации внутриутробного инфицирования

Vitamin D deficiency as a predictor of the implementation intrauterine infection

Резюме

В статье представлены результаты исследования взаимосвязи дефицита витамина D с активностью и клиническими проявлениями воспалительного процесса при внутриутробном инфицировании.

Ключевые слова: перинатальное инфицирование, беременность, витамин D, фактор некроза опухоли.

Resume

The article presents the results of studies on the relationship of vitamin D deficiency with activity and clinical manifestations of inflammatory process in the intrauterine infection.

Keywords: intrauterine infection, pregnancy, vitamin D, tumor necrosis factor.

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема внутриутробного инфицирования (ВУИ) является одной из ведущих в акушерской практике в связи с высоким уровнем инфицирования беременных, рожениц и родильниц, опасностью нарушения развития плода и рождения больного ребенка. Согласно данным ведущих специалистов акушеров-гинекологов и перинатологов, ВУИ остается одной из проблем, уровень решения которой для XXI века далек от оптимального [1].

По данным различных авторов, у 27–37% детей, рожденных живыми, в той или иной степени проявляется клиника ВУИ. В структуре перинатальных потерь инфекционная патология обуславливает от 11 до 45% случаев смертности, мертворождения составляют 15–17% [2].

Известно, что необходимым условием осуществления витамином D его участия в процессах обмена кальция является превращение в гормонально активную форму – 1,25-дигидроксивитамин D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) [4, 5]. В дальнейшем витамин D стал рассматриваться в качестве прогормона, а его активный метаболит – диоксивитамин D, в качестве гормона. Этому способствовало также открытие специфического витамина D-рецептора – VDR [6]. Было установлено, что VDR функционируют во многих органах и тканях организма [7]. В клеточных ядрах этих тканей VDR функционирует в качестве фактора, влияющего на транскрипцию около 3% всего человеческого генома; в плазматических мембранах – как модулятор экспрессии генов, активируя таким образом целый ряд физико-химических и биохимических процессов [8]. В частности, установлено, что витамин D стимулирует функцию макрофагов и синтез антимикробных пептидов; подавляет экспрессию генов к трансферрину, при дефиците которых снижается врожденный иммунитет [9].

Известно также, что витамин D подавляет образование CD23-клеток, которые выполняют роль низкоаффинного рецептора для иммуноглобулинов группы E (IgE). Этот C-селективный рецептор присутствует на поверхности 30% В-лимфоцитов, 1% Т-клеток и моноцитов: продукция CD23-клеток усиливается под влиянием интерлейкина-4 [10].

Кроме того, выявлено, что витамин D подавляет активность фактора некроза опухоли (ФНО α), многофункционального агрессивного провоспалительного цитокина, который синтезируется в основном моноцитами и макрофагами. Достаточное количество холекальциферола обеспечивает значительное снижение уровня циркулирующего ФНО α [11].

Витамин D ограничивает некоторые типы воспалительного ответа, индуцирует конечную дифференциацию как нормальных, так и патологических клеток, вызывает снижение клеточной пролиферации клеток, проявляет определенные иммуносупрессорные эффекты.

В последние годы внимание ученых всего мира привлекают биохимические и биофизиологические аспекты обмена и действия витамина D: в частности, установлено, что иммунотропные эффекты являются важнейшей составляющей его биологической роли [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нахождение возможной взаимосвязи дефицита витамина D с активностью и клиническими проявлениями системного воспалительного процесса при ВУИ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы было обследовано 363 беременных. В основную группу вошли: группа I-A – 192 женщины с инфицированием различными агентами группы TORCH-инфекций и наличием клиники ВУИ; группа I-B – 43 беременных с инфицированием различными агентами группы TORCH-инфекций без клинических проявлений. Группу II (группу сравнения) составили 128 здоровых беременных с физиологическим течением гестационного процесса.

По возрасту, паритету родов, характеру соматических проблем, группы обследования не имели существенной разницы.

В основной группе 129 женщинам (54,89%) предстояли первые роды, 106 (45,10%) – вторые. В группе контроля первородящими были 57 женщин, что составило 44,53%, повторнородящими – 71 (55,46%).

Для верификации ВУИ, помимо бактериологического и бактериоскопического исследования, применяли иммуноферментный анализ (ИФА)

Всем пациенткам проведено полное клинико-лабораторное обследование в соответствии с регламентирующими приказами Министерства здравоохранения Украины.

для выявления специфических антител, а также ПЦР. При выявлении специфичных Ig в крови беременных в динамике проводили повторное исследование с определением avidности и аффинности антител.

Методами иммуноферментного хемолюминесцентного анализа в крови беременных определяли концентрации витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – анализатор Elecsys) и ФНО α (тест IMMULITE-1000). Исследования проводились в 22–24 и 38–38 недель беременности, а также на 4-е сут. после родов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

О наличии воспалительного процесса у беременных с ВУИ свидетельствовали полученные при ультразвуковом обследовании данные. При первичном скрининговом обследовании гипоплазия ворсин хориона с его истончением по всей окружности, снижением экзогенности и согласенностью внешнего контура была обнаружена у 5,95% пациенток основной группы. У 10,21% беременных наблюдалась низкая плацентация, у 2,97% было обнаружено краевое предлежание плаценты.

Вероятно, указанные нарушения процессов плацентации обусловлены явлениями эндотелиоза и воспалительно-дегенеративными из-

Таблица 1
Ультразвуковые признаки перинатального инфицирования у обследованных беременных

Клинический признак	Основная группа, n=235		Контрольная группа, n=128		Критерий Фишера
	Абс. ч	%	Абс. ч	%	
Гипоплазия ворсин хориона	14	5,95	–	–	–
Низкая плацентация	24	10,21	3	2,34	$p \leq 0,01$
Предлежание хориона	7	2,97	–	–	–
Кровомазание (до 12 недель)	12	5,10	2	1,56	$p \leq 0,05$
Наличие амниотического тяжа	12	5,10	–	–	–
Наличие взвеси в околоплодных водах (2-й скрининг)	11	4,68	3	2,34	$p \geq 0,05$
Удвоение контура базальной пластинки	93	39,57	8	6,25	$p \leq 0,01$
Маловодие во II триместре	15	6,38	–	–	–
Маловодие в III триместре	18	7,65	3	2,34	$p \leq 0,01$
Многоводие во II триместре	27	11,48	2	1,56	$p \leq 0,01$
Многоводие в III триместре	29	12,34	6	4,68	$p \leq 0,01$
Отек, гипертрофия плаценты во II триместре	21	8,93	–	–	–
Отек, гипертрофия плаценты в III триместре	128	54,46	3	2,34	$p \leq 0,01$
Неравномерное расширение межворсинчатого пространства	108	45,95	7	5,46	$p \leq 0,01$
Непрогрессирующая отслойка плаценты после 22 недель	11	4,68	–	–	–
Преждевременное созревание плаценты	37	15,74	4	3,12	$p \leq 0,01$
Гиперэхогенный кишечник у плода	36	15,31	–	–	–
Наличие кальцификатов в печени плода	4	1,70	–	–	–
Вентрикуломегалия у плода	39	16,59	–	–	–
Гидроцефалия при рождении	2	0,85	–	–	–

менениями в микроциркуляторном русле. В группе сравнения низкая плацентация отмечалась в 5 раз реже (2,34%, $p \leq 0,01$), предлежания хориона не было.

У 5,1% женщин из основной и у 1,56% ($p \leq 0,05$) из II группы в сроке беременности до 12 недель наблюдались мажущие кровянистые выделения (табл. 1).

Амниотические перетяжки, которые формируются в результате адгезивных процессов, были выявлены у 5,10% беременных с верифицированным ВУИ; в группе сравнения этой патологии отмечено не было.

Наличие взвеси в околоплодных водах (при 2-м сонографическом скрининге) и удвоение контура базальной пластинки обнаружены соответственно у 4,68% и у 39,57% беременных из основной группы, в группе сравнения – у 2,34% и у 6,25% ($p \leq 0,01$).

Маловодие в сроке беременности 19–22 недели было диагностировано у 6,38%, в 3-м триместре – у 7,65%; многоводие – у 11,48% и у 12,34% беременных основной группы. У беременных из 2-й группы многоводие в указанные сроки было обнаружено соответственно в 1,56% и в 4,68% ($p \leq 0,01$) случаев наблюдения, а маловодие в III триместре – в 2,34% случаев ($p \leq 0,01$).

Гипертрофия и отек плаценты во II триместре были обнаружены у 8,93% беременных из основной группы, в III триместре – у 54,46%, во 2-й группе только в III триместре – у 2,34% ($p \leq 0,01$) беременных.

Кроме того, у беременных с ВУИ наблюдались такие признаки, как неоднородная эхогенность паренхимы плаценты, утолщение контура базальной пластинки, размытость долек и неравномерное расширение межворсинчатого и субхориального пространств.

У 4,68% беременных из основной группы после 22 недель беременности наблюдалась клиническая картина непрогрессирующей преждевременной отслойки плаценты, что характерно для васкулопатий, эндотелиоза, вероятно, вследствие действия синдрома системного воспалительного ответа и повреждений сосудистой стенки в системе маточно-плацентарного кровообращения.

Преждевременное созревание плаценты было обнаружено у 15,74% женщин из основной и у 3,12% – из 2-й группы ($p \leq 0,01$).

По нашим данным, у 15,31% беременных в 1-й группе в различных сроках беременности (после 19 недель) наблюдалась преходящая гиперэхогенность кишечника, у 1% женщин также были обнаружены гиперэхогенные включения в печени плода.

Вентрикуломегалия у новорожденных встречается с частотой 1 на 1000, частота хромосомных нарушений при этом составляет 10%; причиной нарушения оттока через естественные отверстия мозга могут быть как врожденные дефекты анатомического строения, так и ВУИ [14]. Частота выявления вентрикуломегалии у беременных с ВУИ, по нашим данным, составила 16,59%. Практически во всех случаях вентрикуломегалия носила преходящий характер: признаки врожденной гидроцефалии при рождении сохранились у 2 детей (0,85%).

В целом, патология периода плацентации у беременных основной группы наблюдалась у 58,70% женщин против 8,59% в группе контроля ($p < 0,01$); признаки плацентита – у 54,46% против 2,34% ($p < 0,01$), а патология амниона воспалительного генеза – у 42,53% и 10,92% ($p < 0,01$).

Многие ученые рассматривают в качестве одного из маркеров ВУИ картину гиперэхогенного кишечника у плода [12, 13].

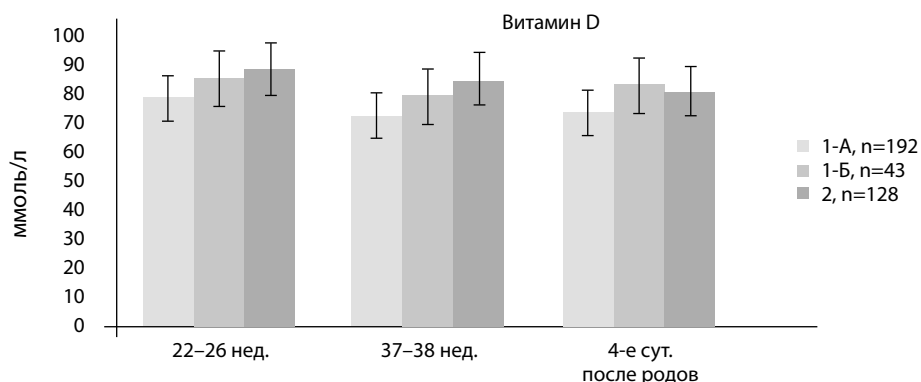


Рис. 1. Динамика витамина D у обследованных беременных

Вероятно, что низкие показатели уровня витамина D при ВУИ связаны с нарушением или дисфункцией определенных этапов синтеза (гидроксирования) активных форм витамина в печени и почках вследствие хронических воспалительных изменений.

При исследовании в динамике уровня витамина D у здоровых беременных выявлено его незначительное снижение к концу беременности: $87,36 \pm 2,44$, $84,22 \pm 2,51$ и $80,44 \pm 2,07$ нмоль/л (рис. 1).

В 1-A и 2-Б группах наблюдалась такая же динамика: $77,78 \pm 1,18$, $72,17 \pm 1,63$ и $73,38 \pm 1,69$ нмоль/л; $84,58 \pm 0,99$, $78,56 \pm 1,31$ и $82,45 \pm 1,14$ нмоль/л. В 1-A группе концентрация витамина D была значительно ниже, чем во 2-й группе ($p < 0,001$), а у беременных с ВУИ без клинических проявлений отличие в содержании витамина D по сравнению с группой контроля было статистически незначимым ($p > 0,05$).

Что касается уровня провоспалительного цитокина, в группе контроля концентрация ФНО α составила $5,4 \pm 0,2$ во II и $6,9 \pm 0,3$ пг/мл в III триместрах беременности, что достоверно меньше, чем в группах с инфицированием ($p < 0,01$). В группе 1-Б концентрация ФНО α составила $7,9 \pm 0,3$, $8,5 \pm 0,3$ и $8,3 \pm 0,3$ пг/мл в соответствии со сроками обследования (рис. 2).

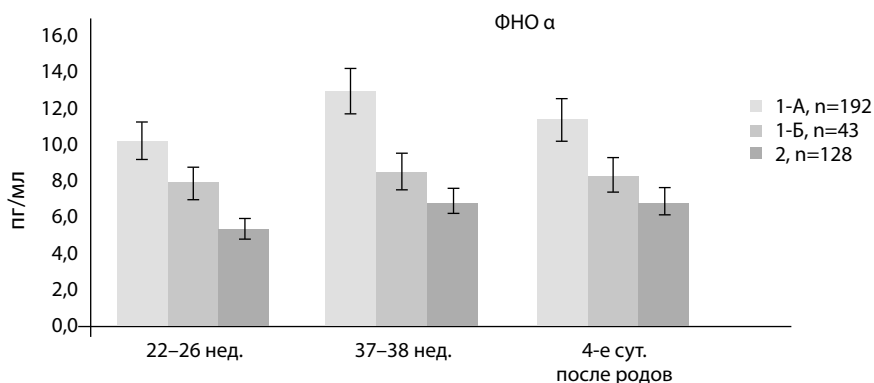


Рис. 2. Динамика ФНО α у обследованных беременных

В группе 1-А содержание ФНО α было достоверно более высоким, чем в группе беременных без клинических признаков инфицирования: $10,3 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$ и $11,4 \pm 0,2$ пг/мл ($p < 0,01$) соответственно срокам обследования.

При наличии клинических признаков системной воспалительной реакции выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем витамина D и уровнем ФНО α ($r = 0,7$; $p < 0,01$). Известно, что выброс ФНО α и других цитокинов сопровождается изменением адгезивных свойств клеток сосудистого эндотелия и лимфоцитов, облегчает миграцию фагоцитов и лейкоцитов из кровотока в ткани, окружающие очаг воспаления [15, 16].

■ ВЫВОДЫ

1. Уровень витамина D в крови у беременных с верифицированным ВУИ в 1,3 раза меньше, чем у здоровых женщин, что свидетельствует о его достоверном дефиците.
2. Дефицит витамина D коррелирует с выраженной активностью одного из наиболее агрессивных провоспалительных цитокинов – ФНО α , который играет ключевую роль в регуляции воспалительного и иммунологического ответов организма.

Вероятно, дефицит витамина D у беременных при инфицировании фето-плацентарного комплекса может свидетельствовать о возможности реализации системного воспалительного ответа и манифестации клинических проявлений заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова, Ю.В. Профилактика перинатальных инфекций и их последствий у беременных / Ю.В. Давыдова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 3 (11). – С. 17–35.
2. Корнацкая, А.Г. Современные достижения и перспективы в сохранении здоровья женщины: материалы конференции, Киев, 19 апр. 2013 г. / А.Г. Корнацкая // Здоров'я України. – 2013. – № 2 (10). – С. 12–13.
3. Спиричев, В.Б. О биологических эффектах витамина D / В.Б. Спиричев // Педиатрия. – 2011. – № 6 (90). – С. 113–119.
4. Christakos, S. Studies on the mode of action of calciferol. XVIII. Evidence for a specific high affinity binding protein for $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 in chick kidney and pancreas / S. Christakos, A.W. Norman // Biochim. Biophys. Res. Commun. – 1979. – Vol. 89. – P. 56–63.
5. De Luca, H.F. Recent advances in our understanding of the vitamin D endocrine system / H.F. De Luca // J. Steroid. Biochem. – 1979. – Vol. 11. – P. 35–52.
6. Haussler, M.R. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite / M.R. Haussler, A.W. Norman // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1979. – Vol. 62. – P. 155–162.
7. Norman, A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health / A.W. Norman // American Society for Clinical Nutrition. – 2008.
8. Norman, A.W. Vitamin D nutritional policy needs a vision for a future / A.W. Norman, R. Bouillon // Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 235 (9). – P. 1034–1045.

9. Macedo, M.F. Transferrin and the transferrin receptor: of magic bullets and other concerns / M.F. Macedo, M. de Sousa // *Inflammation & Allergy Drug Targets*. – 2008. – Vol. 7 (1). – P. 41–52.
10. Leventis, P. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis / P. Leventis, S. Patel // *Rheumatology*. – 2008. – Vol. 47 (11). – P. 1617–21.
11. Stubbs, J.R. Cholecal ciferrol supplementation alters cflcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD / J.R. Stubbs [et. al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21 (2). – P. 353–361.
12. Инфекции в акушерстве и гинекологии: практическое руководство / под ред. В.К. Чайки. – Донецк: Алматео, 2006. – 640 с.
13. Інфекції та вагітність: практичний посібник / Б.М. Венцківський [и др.]. – Одесса: ОКФА, 2007. – 362 с.
14. Коляченко, Е.С. Внутриутробное инфицирование плода. Клиническое и патогенетическое обоснование принципов диагностики и прогнозирования его развития: автореф. дис . . . канд. мед. наук: 14.01.01 / Е.С. Коляченко. – Волгоград : 2004. – 23 с.
15. Bradley, J.R. TNF-mediated inflammatory disease / J.R. Bradley // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 214 (2). – P. 149–160.
16. Verstrep, L. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappa B: variations on a common theme / L. Verstrep [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2008. – Vol. 65 (19). – P. 2964–2978.

Поступила в редакцию 31.03.2014
Контакты: mgs61@inbox.ru